



HAL
open science

Le retard de croissance intra-utérin induit des altérations de la barrière épithéliale colique et augmente le risque de pathologie colique chez le rat

Jean-Vianney Haure-Mirande, Pierre de Coppet, Gwenola Le Drean, Arnaud Boureille, Jean-Pierre Segain

► To cite this version:

Jean-Vianney Haure-Mirande, Pierre de Coppet, Gwenola Le Drean, Arnaud Boureille, Jean-Pierre Segain. Le retard de croissance intra-utérin induit des altérations de la barrière épithéliale colique et augmente le risque de pathologie colique chez le rat. Journées Francophones d'Hépatogastroentérologie et d'Oncologie Digestive, Mar 2013, Paris, France. 2013. hal-01601857

HAL Id: hal-01601857

<https://hal.science/hal-01601857>

Submitted on 3 Jun 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - ShareAlike 4.0 International License

Numéro de Résumé : 007121 (fr)

Titre : Le retard de croissance intra-utérin induit des altérations de la barrière épithéliale colique et augmente le risque de pathologie colique chez le rat

Auteurs/Adresses : V. Haure-Mirande (1), P. de Coppet (1), G. Le Dréan (1), A. Bourreille (1), J.-P. Segain (1) (1) Nantes.

Orateur : V Haure-Mirande

Résumé :

Introduction

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) résulteraient de l'interaction complexe de facteurs génétiques et environnementaux. Bien que les mécanismes ne soient pas totalement connus, ces facteurs environnementaux pourraient agir en induisant des modifications métaboliques et épigénétiques (e.g., acétylations des histones, méthylation de l'ADN) de l'épithélium colique. Le rôle du contexte nutritionnel périnatal dans la pathogenèse des MICI n'est pas connu. Des études épidémiologiques et expérimentales ont établi qu'un environnement nutritionnel foetal altéré, comme dans le cas du retard de croissance intra-utérin (RCIU), peut conditionner l'apparition de maladies métaboliques à l'âge adulte (Barker, 1992 ; Gluckman, 2008). Les mécanismes impliqueraient des modifications épigénétiques au cours du développement qui affecterait durablement le transcriptome et le fonctionnement de différents organes à l'âge l'adulte. L'objectif de notre travail était de déterminer chez le rat l'impact du RCIU sur la barrière épithéliale colique et le risque de pathologies coliques.

Matériels et Méthodes

Le modèle de RCIU chez le rat est obtenu par une restriction des apports protéiques des femelles gestantes. Après le sevrage, les ratons RCIU et contrôles sont nourris avec un régime standard, puis sacrifiés à différents âges pour des prélèvements de tissu colique. Des analyses histologiques de la muqueuse colique ont été réalisées. La perméabilité intestinale a été mesurée en chambre de Ussing. L'expression de protéines et gènes cibles ainsi que les modifications épigénétiques ont été analysées par immunohistologie, western-blot, qPCR et immuno-précipitation de la chromatine. La méthylation globale de l'ADN et celle de promoteurs de certains gènes a été recherchées. La susceptibilité à l'induction d'une colite expérimentale par du dextran sulfate de sodium (DSS) et à une carcinogenèse sur colite par traitement à l'azoxyméthane (AOM) et DSS ont été évaluées sur des rats de 5 mois. Les scores d'inflammation et les lésions néoplasiques (foyers de cryptes aberrantes, ACF et foyers déplétés en mucine, MDF) ont été mesurés.

Résultats

L'histologie montrait une diminution de la prolifération (cellules PCNA positives) sans modification d'apoptose (caspase-3) dans l'épithélium colique des rats RCIU à l'âge de 5 mois. La perméabilité intestinale était augmentée en association à une déstabilisation des jonctions serrées (ZO-1, occludine) chez les rats RCIU. L'absorption du butyrate et l'expression de son transporteur MCT1 et de l'enzyme clé de sa β -oxydation (scACAD) étaient diminuées dans la muqueuse colique des rats RCIU, alors que l'expression de l'IL-1 β était augmentée. D'autre part, le RCIU induisait une perte drastique de l'acétylation de l'H4K16 associée à une augmentation de l'expression de l'histone déacétylase HDAC3. La méthylation globale de l'ADN n'était pas affectée. La sévérité de la colite induite au DSS à l'âge de 5 mois était plus élevée chez les rats nés avec un RCIU en comparaison aux contrôles. Enfin, le traitement à l'AOM/DSS induisait un nombre plus élevé de lésions néoplasiques chez les rats RCIU.

Conclusion

Nos résultats montrent pour la première fois que le RCIU induit des modifications métaboliques et épigénétiques de l'épithélium colique ayant pour conséquence une fragilisation de la barrière épithéliale colique et une susceptibilité à l'inflammation et au cancer colorectal.

Remerciements, financements, autres

Région Pays de La Loire.

Références

Barker DJ. Br J Obstetr Gynaecol. 1992 ; 99 : 275-276.

Gluckman PD et al., N Engl J Med. 2008. 359 : 61-73

Structure : (Sessions classiques JFHOD) Recherche